

BEST AVAILABLE COPY

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3803972 A1

⑳ Aktenzeichen: P 38 03 872.9
㉑ Anmeldetag: 5. 2. 88
㉒ Offenlegungstag: 10. 8. 89

⑤① Int. Cl. 4:
A61 K 49/00

B 01 J 13/02
C 08 J 3/14
// (B01J 13/02,
C08L 67:04,33:14,
33:20,51:02,59:00,
67:02,75:04,77:00,
89:00,
79:06)C08B 37/02,
31/04,C07C 21/073,
19/02, 19/08,11/173,
11/10,9/14,11/22,
13/10,13/12,43/06

Behördenstempel

DE 3803972 A1

㉑ Anmelder:
Schering AG, Berlin und Bergkamen, 1000 Berlin, DE
㉒ Vertreter:
Malkowski, M., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 1000
Berlin

㉑ Erfinder:
Stein, Michael, Dr.; Heldmann, Dieter; Fritzsche,
Thomas, Dr.; Siebert, Joachim, Dr.; Röbling, Georg,
Dr., 1000 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤② Ultraschallkontrastmittel

Die Erfindung betrifft Ultraschallkontrastmittel, bestehend aus Mikropartikel einer bioabbaubaren polymeren Hüllsubstanz, und erfindungsgemäß besteht die Hüllsubstanz aus synthetischem polymerem Material.

DE 3803972 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mikropartikel nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 und Verfahren zu deren Herstellung.

Es ist bekannt, daß durch periphere Injektion von Lösungen, die feine Gasblasen enthalten, cardiale Echo-kontraste erzielt werden können (Roelandt J., Ultra-sound Med Biol 8:471-492, 1982). Diese Gasblasen werden in physiologisch verträglichen Lösungen z.B. durch Schütteln, andere Agitation oder durch Zusatz von Kohlendioxid erhalten. Sie sind jedoch hinsichtlich Anzahl und Größe nicht standardisiert und können nur unzulänglich reproduziert werden. Auch sind sie in der Regel nicht stabilisiert, so daß ihre Lebensdauer gering ist. Ihre mittleren Durchmesser liegen meist über Erythrocytengröße, so daß keine Lungenkapillarpassage mit nachfolgender Kontrastierung von Organen wie linkes Herz, Leber, Niere oder Milz möglich ist. Darüberhinaus eignen sie sich nicht für Quantifizierungen, da sich das von ihnen erzeugte Ultraschallecho aus mehreren, nicht voneinander zu trennenden Prozessen wie Blasenentstehung, Koaleszenz und Auflösung zusammensetzt. So ist es z.B. nicht möglich, mit Hilfe dieser Ultraschall-Kontrastmittel über die Messung des Kontrastverlaufs im Myokard Aussagen über die Transitzeiten zu gewinnen. Hierzu sind Kontrastmittel notwendig, deren Sireukörper keiner eigenen Kinetik unterliegen.

In der EP A2 01 31 540 ist die Stabilisierung der Gasblasen durch Zucker beschrieben. Damit wird zwar die Reproduzierbarkeit und Homogenität des Kontrasteffektes verbessert, eine Lungenpassage überstehen diese Blasen jedoch nicht.

In den EP A2 01 22 624 und 01 23 235 wird beschrieben, daß der gasblasenstabilisierende Effekt von Zuckern, Zuckeralkoholen und Salzen durch Zusatz von Tensiden verbessert wird. Eine Lungenkapillargängigkeit und die Möglichkeit zur Darstellung des arteriellen Gefäßschenkels und verschiedener Organe wie Leber oder Milz ist bei diesen Ultraschallkontrastmitteln gegeben. Der Kontrasteffekt ist hierbei jedoch auf das Gefäßlumen beschränkt, da die Bläschen nicht von den Gewebezellen aufgenommen werden.

Keines der bisher bekannten Ultraschall-Kontrastmittel verbleibt längere Zeit unverändert im Körper. Eine Organdarstellung mit ausreichender Signalintensität durch selektive Anreicherung nach i.v. Gabe oder Quantifizierungen sind daher z.Z. nicht möglich.

Eine Verkapselung von Gasen, wie beispielsweise Luft als Ultraschall-Kontrastmittel wird in der EP A2 02 24 934 beschrieben. Das hierbei verwendete Wandmaterial besteht aus Protein, insbesondere menschliches Serumalbumin mit den bekannten allergenen Eigenschaften, zu denen durch eine Denaturierung cytotoxische Effekte hinzukommen können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Mikropartikel zu schaffen, die neben bestimm- und reproduzierbaren Volumina eine erheblich längere Lebensdauer als bisher bekannt aufweisen und intrazellulär in RES und damit auch in der Leber oder Milz angereichert werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch Mikropartikel, die eine Hüllsubstanz aus bioabbaubarem synthetischem Material aufweisen, gelöst.

Das synthetische polymere Material wird aus der nachfolgenden Gruppe ausgewählt:

Polymilchsäure
Poly E-caprolacton

Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure oder

Poly E-caprolacton

Polyhydroxybuttersäure

5 Polyhydroxyvaleriansäure

Copolymere aus Polyhydroxybutter- und -valeriansäure

Poly(-aminosäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure oder

Polylysin

Polyalkylcyanoacrylate

10 Polydioxanon

Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und

Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacylsäure

Polyacrylextran

Polyacrylstärke

15 Polyacrylsaccharid

Polyacrylamid

Polyurethan

Polyester

Poly(ortho)ester

20 Polyacetal

Polyaminotriazol

Mit Vorteil enthalten die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form.

25 Als Gase werden bevorzugt Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet.

Als einschließbare Flüssigkeiten werden bevorzugt Flüssigkeiten aus folgender Gruppe ausgewählt:

30 1.1 Dichlorethylen

2 Methyl 2 Buten

Isopropylchlorid

2 Methyl 1.3 Butadien

2 Butin

35 2 Methyl 1 Buten

Dibromdifluormethyn

Furan

3 Methyl 1 Buten

Isopentan

40 Diethylether

3.3 Dimethyl 1 Butin

Dimethylaminoaceton

Propylenoxid

N-Ethylmethylamin

45 Brommethan

N-Ethyl dimethylamin

Methylenchlorid

Pentan

Cyclopentan

50 2.3-Pentadien

Cyclopenten

Ein besonders vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ultraschallkontrastmittel besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren mit Wasser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

Ein alternatives Verfahren besteht darin, daß ein Polymer oder ein Copolymer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungsmittels oder eines weiteren Polymeren ausfällt oder in Wasser emulgiert werden und die erhaltende Suspension oder Emulsion anschließend filtriert, ggf. getrocknet wird.

Mit Vorteil können die erhaltenden Produkte fein ge-

mahlen werden.

Bei diesen Verfahren wird als Lösungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, p-Xylol, Methylenchlorid, Cyclohexan oder n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmittelgemisch verwendet. Der Emulsion wird insbesondere ein Emulgator zugesetzt.

In einer Modifikation des Herstellungsverfahrens wird nicht von einem Polymeren ausgegangen, sondern von Monomeren, aus denen das Polymer der Hüllsubstanz gebildet wird. Dabei wird so gearbeitet, daß ein Monomer in einem oder mehreren organischen Lösungsmitteln gelöst und in 5–30 Teilen Wasser oder 0,01–0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen bei einer Temperatur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lösungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion eine 0,2%–20%ige wäßrige Lösung eines zweiten Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrocknet wird.

Bei einer abgeänderten Arbeitsweise wird ein Monomer in einem oder mehreren Gasblasen enthaltenden Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulgatoren oder Puffersubstanzen gelöst und dieser Lösung wird ggf. eine 0,2%–20%ige Lösung eines zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöhende Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zugegeben und ggf. getrocknet.

Als erstes Monomer wird Terephthaloyl- oder Sebacoylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lösungsmittel beispielsweise 2 Methyl 1,3 Butadien, Dioxan, Methylenchlorid, Toluol oder Cyclohexan verwendet.

Gemäß einem weiteren Verfahren werden die Ultraschallkontrastmittel dadurch hergestellt, daß in einer 0,5–10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren, die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01–5%) oder Quasie- mulgatoren (0,1–5%) enthält, Gasblasen erzeugt und danach eine quervernetzende Substanz und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.

Die im vorstehend beschriebenen Ultraschallkontrastmittel werden insbesondere für diagnostische oder therapeutische Verfahren verwendet.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

500 mg Polylactid werden in 4 ml Furan und 0,6 ml Cyclohexan gelöst und diese Lösung in 40 ml, die 0,1%iger Pluronic F 127-Lösung enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Die Temperatur wird anschließend zur Verdampfung des org. Lösungsmittels langsam erhöht. Anschließend wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 2:

300 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 1 ml Furan gelöst und diese Lösung in 10 ml 0,1 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 15°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die entstandene Suspension gefriergetrocknet.

Beispiel 3:

200 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Isopren gelöst und in 30 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic

F68 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonisiert.

Beispiel 4:

400 mg α -Cyanacrylsäurebutylester werden in 0,4 ml Methylenchlorid gelöst und in 60 ml 0,01 N HCl, die 1% Pluronic F127 enthält, emulgiert, wobei die Temperatur während des Emulgierens unter 10°C gehalten wird. Nach Abschluß der Polymerisation wird die Suspension mit 0,1 N NaOH neutralisiert und mit NaCl isotonisiert.

Patentansprüche

1. Ultraschallkontrastmittel bestehend aus Mikropartikeln einer bioabbaubaren polymeren Hüllsubstanz dadurch gekennzeichnet, daß die Hüllsubstanz aus synthetischem polymeren Material besteht.

2. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Material aus der nachfolgenden Gruppe von Verbindungen ausgewählt wird:

Polymilchsäure

Poly E-caprolacton

Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure

oder Poly E-caprolacton

Polyhydroxybuttersäure

Polyhydroxyvaleriansäure

Copolymere aus Polyhydroxybutter- und valeriansäure

Poly(-aminosäuren) wie z. B. Polyglutaminsäure

oder

Polylysin

Polyalkylcyanoacrylate

Polydioxanon

Polyamid wie z. B. aus L-Lysin oder Polypeptiden und

Terephthalsäure, Phthalsäure oder Sebacylsäure

Polyacryldextran

Polyacrylstärke

Polyacrylsaccharid

Polyacrylamid

Polyurethan

Polyester

Poly(ortho)ester

Polyacetal

Polyaminotriazol

3. Ultraschallkontrastmittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikropartikel Gase und/oder Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unter 60°C in freier oder gebundener Form eingeschlossen enthalten.

4. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, daß als Gase Luft, Stickstoff, Edelgase, Wasserstoff, Kohlendioxid, Ammoniak oder Sauerstoff verwendet werden.

5. Ultraschallkontrastmittel nach mindestens einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, daß die eingeschlossenen Flüssigkeiten aus der Gruppe

1.1 Dichlorethylen

2 Methyl 2 Buten

Isopropylchlorid

2 Methyl 1,3 Butadien

- 2 Butin
2 Methyl 1 Buten
Dibromdifluormethan
Furan
3 Methyl 1 Buten
Isopentan
Diethylether
3,3 Dimethyl 1 Butin
Dimethylaminoacetone
Propylenoxid
N-Ethylmethylamin
Brommethan
N-Ethylmethylamin
Methylenchlorid
Pentan
Cyclopentan
2,3-Pentadien
Cyclopentan
ausgewählt werden.
6. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer
oder Copolymer in einem oder mehreren, mit Was-
ser nicht mischbaren, organischen Lösungsmitteln
gelöst und anschließend ggf. nach Zusatz eines weite-
ren Lösungsmittels in Wasser emulgiert werden
und die erhaltene Emulsion anschließend filtriert,
ggf. getrocknet wird.
7. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Polymer
oder Copolymer in einem oder mehreren, Gasblasen
enthaltenden Lösungsmitteln gelöst und anschlie-
ßend ggf. nach Zusatz eines weiteren Lösungs-
mittels oder eines weiteren Polymeren ausge-
fällt oder in Wasser emulgiert und die erhaltene
Suspension oder Emulsion anschließend filtriert,
ggf. getrocknet wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch ge-
kennzeichnet, daß als Polymer ein Polymer gem.
Anspruch 2 verwendet wird.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
che 6—8, dadurch gekennzeichnet, daß als Lö-
sungsmittel Furan, Pentan, Aceton, Dioxan, Ethyl-
acetat, p-Xylol, Methylenchlorid, Cyclohexan oder
n-Hexan oder ein daraus bestehendes Lösungsmittel-
gemisch verwendet wird.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
che 6—9, dadurch gekennzeichnet, daß der Emul-
sion ein Emulgator zugesetzt wird.
11. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Mono-
mer in einem oder mehreren organischen, Lösungs-
mitteln gelöst und in 5—30 Teilen Wasser oder
0,01—0,1 N Salzsäure ggf. unter Zusatz von Emul-
gatoren oder Puffersubstanzen bei einer Tempera-
tur unterhalb des Siedepunkts des organischen Lö-
sungsmittels emulgiert wird und dieser Emulsion
eine 0,2%—20%ige wäßrige Lösung eines zweiten
Monomeren oder ggf. die Lösung einer pH-Wert
erhöhenden Substanz zugegeben und ggf. getrock-
net wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß ein Mono-
mer in einem oder mehreren Gasblasen enthal-
tenden Lösungsmitteln ggf. unter Zusatz von Emulga-

- toren oder Puffersubstanzen gelöst wird und dieser
Lösung ggf. eine 0,2%—20%ige Lösung eines
zweiten Monomeren oder eine pH-Wert erhöhende
Substanz in gelöster oder gasförmiger Form zu-
gegeben und ggf. getrocknet werden.
13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekenn-
zeichnet, daß als erstes Monomer Therephthaloyl-
oder Sebacylchlorid oder Cyanacrylsäureester, als
zweites Monomer L-Lysin und als organisches Lö-
sungsmittel 2 Methyl 1,3 Butadien, Methylenchlorid,
Toluol, Dioxan oder Cyclohexan verwendet
wird.
14. Verfahren nach mindestens einem der Ansprü-
che 6, 7, 11, 12, dadurch gekennzeichnet, daß das
Endprodukt fein gemahlen wird.
15. Verfahren zur Herstellung von Ultraschallkon-
trastmitteln nach mindestens einem der Ansprü-
che 1—5, dadurch gekennzeichnet, daß in einer
0,5—10%igen wäßrigen Lösung eines Monomeren,
die ggf. Zusätze wie Emulgatoren (0,01—5%) oder
Quasiemulgatoren (0,1—5%) enthält, Gasblasen er-
zeugt und danach eine quervernetzende Substanz
und/oder ein Reaktionsstarter zugesetzt werden.
16. Verwendung der Ultraschallkontrastmittel nach
mindestens einem der Ansprüche 1—5 für diagno-
stische oder therapeutische Verfahren.



Dynamic Search: Derwent World Patents Index

Records for: **de3803972**

save as alert...

save strategy only...

Output ?

Format: **Full Record**

Output as: **Browser**

display/send

Modify ?

refine search

back to picklist

select
all none

Records **1** of **1** In full Format

☐ 1. **2/19/1**

009713272

WPI Acc No: 1993-406825/199351

Related WPI Acc No: 1989-229495; 1994-084890

XRAM Acc No: C93-180814

XRPX Acc No: N93-314863

Use of gas or liquid filled microcapsules - as ultrasound contrast agent in colour Doppler sonography

Patent Assignee: SCHERING BERLIN & BERGKAMEN AG (SCHD); SCHERING AG (SCHD)

Inventor: FRITZSCH T; HELDMANN D; REINHARDT M; SIEGERT J

Number of Countries: 021 Number of Patents: 009

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
DE 4219724	A1	19931216	DE 4219724	A	19920613	199351	B
WO 9325241	A1	19931223	WO 93EP991	A	19930424	199401	
NO 9404806	A	19941212	WO 93EP991	A	19930424	199510	
			NO 944806	A	19941212		
EP 644776	A1	19950329	EP 93911501	A	19930424	199517	
			WO 93EP991	A	19930424		
US 5425366	A	19950620	US 89305820	A	19890203	199530	
			US 90536377	A	19900611		
			US 9372748	A	19930607		
JP 7507778	W	19950831	WO 93EP991	A	19930424	199543	
			JP 94501051	A	19930424		
EP 644776	B1	19981202	EP 93911501	A	19930424	199901	
			WO 93EP991	A	19930424		
DE 59309189	G	19990114	DE 509189	A	19930424	199908	
			EP 93911501	A	19930424		
			WO 93EP991	A	19930424		
ES 2127277	T3	19990416	EP 93911501	A	19930424	199922	

Priority Applications (No Type Date): DE 4219724 A 19920613; DE 3803972 A 19880205

Cited Patents: 3.Jnl.Ref; DE 3803972; EP 327490; EP 484181; WO 9115999

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 4219724 A1 10 A61K-049/00

WO 9325241 A1 G 27 A61K-049/00

Designated States (National): CA JP NO

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

EP 644776 A1 G A61K-049/00 Based on patent WO 9325241

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

US 5425366 A 14 A61B-008/00 CIP of application US 89305820

CIP of application US 90536377

JP 7507778 W 9 A61K-049/00 Based on patent WO 9325241

EP 644776 B1 G A61K-049/00 Based on patent WO 9325241
 Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
 NL PT SE
 DE 59309189 G A61K-049/00 Based on patent EP 644776
 Based on patent WO 9325241
 ES 2127277 T3 A61K-049/00 Based on patent EP 644776
 NO 9404806 A A61K-049/00
 Abstract (Basic): DE 4219724 A

Gas- or liq.-filled microcapsules are used as ultrasound contrast agents in colour Doppler sonography investigations carried out on regions of the body in which no movement of the microcapsules takes place.

Pref. Gas- and liq.-filled microcapsules are made from a polycyanoacrylate or a synthetic biodegradable hydroxycarboxylic acid polyester or aldehyde polymer. The aldehyde polymer may contain copolymerisation additives, cross-linkers, surfactants and coupling agents, which, in turn, may be linked to biomolecules or macromolecules; or gas-filled microcapsules are made from gelatine or a partially denatured protein, esp. albumin or human serum albumin.

USE/ADVANTAGE - The method is used to investigate the liver, spleen, lymph system, myocardium and gastrointestinal tract (claimed) and gives better contrasting in these tissues than known microcapsules described in **DE3803972**, EP441468, EP224934 and US4276885. Admin. is in amts. to provide 10 power7-10 power10 microcapsules per g tissue under investigation.

Dwg.0/4

Abstract (Equivalent): US 5425366 A

Method of obtaining an ultrasonic image of a patient comprises administering microparticles having a cavity contg. a gas or volatile fluid and imaging the patient with an ultrasonic colour Doppler sonography modality in a region where the microparticles are motionless. The particles produce a Doppler signal when motionless in the patient. Pref., the method comprises administering microparticles comprising a polymeic material contg. entrapped gases and/or fluids having a b.pt. below 60 deg.C in free or bonded form and/or microbubbles comprising a gelatin or albumin microcapsule contg. entrapped gas or volatile fluid. The region where the microparticles are motionless is in the reticuloendothelial system, myocardium, gastrointestinal tract, lymphatic system, liver or spleen. The gas is e.g. N2, O2 or CO2.

ADVANTAGE - Good images and contrast are obtd.

Dwg.0/8

Title Terms: GAS; LIQUID; FILLED; MICROCAPSULE; ULTRASONIC; CONTRAST; AGENT ; COLOUR; DOPPLER

Derwent Class: A23; A96; B04; B07; P31; S03

International Patent Class (Main): A61B-008/00; A61K-049/00

International Patent Class (Additional): A61B-008/08; A61K-009/50;

A61K-047/30; G01S-015/89

File Segment: CPI; EPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V03C2; A12-W05; B04-B04A6; B04-B04D2; B04-C03;

B12-K04C; B12-M11E

Manual Codes (EPI/S-X): S03-E08

Plasdoc Codes (KS): 0004 0005 0013 0035 0037 0231 1279 1288 1490 1491 1496

1588 1590 1594 1604 1608 1838 1986 1990 1999 2002 2014 2017 2020 2272

2276 2277 2285 2300 2307 2382 2386 2504 2606 2646 2649 2651 2654 2837

2847 3288

Polymer Fragment Codes (PF):

001 017 038 04- 075 143 195 231 256 397 402 405 408 409 436 541 544 57&
 575 581 592 593 596 62& 645

002 017 028 034 035 038 147 198 200 231 239 240 27& 31- 311 318 324 325
 336 688 720

003 017 034 038 04- 080 231 303 318 324 335 341 354 402 405 408 409 473
 48- 52- 541 544 57& 575 581 592 593 596 645 681 688 720

Chemical Fragment Codes (M1):

01 H7 H714 H721 J0 J011 J2 J271 K0 L1 L145 M210 M214 M231 M232 M233
M272 M281 M312 M321 M331 M340 M342 M382 M391 M423 M430 M510 M520
M530 M540 M782 M903 M904 P831 R033 V743 9351-03301-M 9351-03301-Q

03 F012 F013 F014 F113 H4 H403 H483 H5 H522 H589 H8 J0 J011 J2 J271 K0
L8 L814 L821 L833 M225 M231 M262 M281 M312 M323 M332 M342 M343 M373
M383 M391 M393 M423 M430 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910
P831 R033 V0 V743 R01869-M

Chemical Fragment Codes (M2):

02 H4 H405 H484 H8 K0 L8 L816 L821 L833 M280 M315 M321 M332 M344 M383
M391 M416 M430 M620 M782 M903 M904 M910 P831 R033 R07423-M

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 G0420 G0339 G0260 G0022 D01 D12 D10 D51 D53 D58 D63 F12 F41 D11 D88
; S9999 S1423 S1401; S9999 S1025 S1014

002 G2108-R D01 D60 F35; P0839-R F41; S9999 S1423 S1401; H0000; H0011-R
; S9999 S1025 S1014

003 R24033 G3714 P0599 D01 F70; S9999 S1423 S1401; S9999 S1025 S1014

004 G3714-R P0599 D01 F70; S9999 S1423 S1401; S9999 S1025 S1014; M9999
M2391

005 ND01; B9999 B4842 B4831 B4740; B9999 B5209 B5185 B4740; Q9999 Q7998
Q7987; N9999 N6882 N6655; N9999 N6780-R N6655; K9938; B9999 B5243-R
B4740; N9999 N7170 N7023; B9999 B3021 B3010; Q9999 Q7523

<02>

001 R00351 G1558 D01 D23 D22 D31 D42 D50 D82 F47; H0000; P0055; P0975
P0964 F34; M9999 M2153-R; M9999 M2200; A999 A635 A624 A566; A999
A782; M9999 M2186

002 R00351 G1558 D01 D23 D22 D31 D42 D50 D82 F47; R00370 G1558 D01 D11
D10 D23 D22 D31 D42 D50 D83 F47; H0022 H0011; H0044-R H0011; P0055;
P0975 P0964 F34; A999 A635 A624 A566; A999 A782

<03>

001 G1503-R D01 F22; H0000; H0011-R; P0226-R; M9999 M2073

002 ND01; B9999 B4842 B4831 B4740; B9999 B5209 B5185 B4740; Q9999 Q7998
Q7987; N9999 N6882 N6655; N9999 N6780-R N6655; K9938; B9999 B5243-R
B4740; N9999 N7170 N7023; B9999 B3021 B3010; Q9999 Q7523

003 A999 A157-R; A999 A033

004 D11 D10 D19 D18 D31 D50 D93 F31 F30 D01; A999 A635 A624 A566

Derwent Registry Numbers: 0290-U; 1869-U

Specific Compound Numbers: R01869-M; R07423-M

Generic Compound Numbers: 9351-03301-M; 9351-03301-Q

Derwent (Dialog® File 351): (c) 2000 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

©1997-2000 The Dialog Corporation -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.